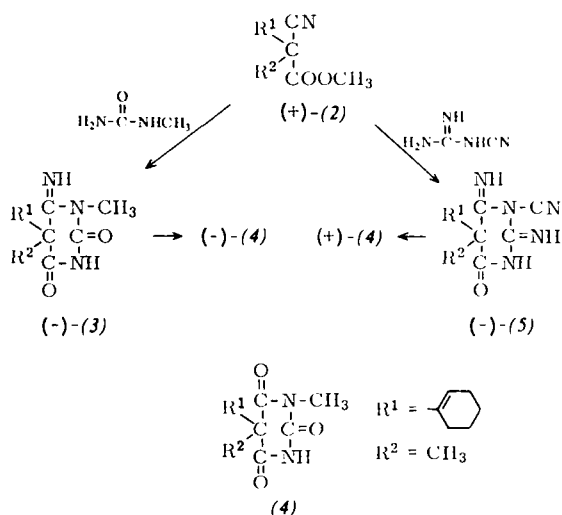


Synthese von Derivaten des Isochinolins, des 1,3-Benzoselenazin-4-ons und des 1*H*-2-Benzazepin-1-ons

Von G. Simchen^[*]



Die Bildung von chiralem Hexobarbital aus [(+)-(2)] und *N*-Methylharnstoff in etwa der gleichen optischen Reinheit wie bei der Racematspaltung^[2] ist eine Bestätigung früherer Befunde^[4], daß die Kondensation von disubstituierten Cyanessigestern mit *N*-Methylharnstoff tatsächlich gerichtet erfolgt^[5]. Wir haben gefunden, daß dies auch mit *N*-Methylthioharnstoff der Fall ist, denn aus [(−)-(1)] und *N*-Methylthioharnstoff erhielten wir (+)-Thiohexobarbital.

Der chirale Ester [(+)-(2)] ließ sich aus rac.Cyclohexenylmethyl-cyanessigsäure (1) durch Racematspaltung mit Chinin und anschließende Veresterung leicht gewinnen^[6].

Arbeitsvorschriften:

Synthese von (−)-(4): 5,7 g [(+)-(1)], $[\alpha]_D = +32,76^\circ$, das aus rac.(1) über die diastereomeren Chininsalze gewonnen wurde, wurden mit Diazomethan verestert, der Ester destilliert. Ausbeute 4,8 g [(+)-(2)], $[\alpha]_D = +45,27^\circ$; $K_p = 114^\circ\text{C}/2,3$ Torr. Durch Kondensation mit *N*-Methylharnstoff in methanol. NaOCH₃ entstanden 3,0 g [(−)-(3)], nach Umkristallisieren aus Äthanol $[\alpha]_D = -12,29^\circ$, $F_p = 160$ bis 161°C . [(−)-(3)] ließ sich mit 25-proz. H₂SO₄ quantitativ zu [(−)-(4)] verseifen: $[\alpha]_D = -11,64^\circ$, $F_p = 153^\circ\text{C}$.

Synthese von (+)-(4): 3,5 g [(+)-(1)], $[\alpha]_D = +29,0^\circ$, wurden mit Diazomethan zu [(+)-(2)] verestert und dieses mit Dicyandiamid in methanol. NaOCH₃ zu [(−)-(5)] kondensiert. $[\alpha]_D = -58,67^\circ$, $F_p = 252-254^\circ\text{C}$ (Zers.). Ausbeute 4 g. Methylierung von 3,25 g [(−)-(5)] mit Dimethylsulfat und anschließende Verseifung ergeben 2 g [(+)-(4)]: $[\alpha]_D = +10,64^\circ$, $F_p = 151-153^\circ\text{C}$.

Synthese von (+)-Thiohexobarbital: 3,7 g [(−)-(1)], $[\alpha]_D = -31,44^\circ$, wurden mit Diazomethan zu [(−)-(2)] verestert, dieses in Äthanol. NaOC₂H₅ mit *N*-Methylthioharnstoff kondensiert und das Kondensationsprodukt mit 10-proz. H₂SO₄ zum (+)-Thiohexobarbital verseift. Aus Äthanol $F_p = 144-145^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D = +38,28^\circ$; Ausbeute 0,9 g. Alle Drehwerte wurden bei 20°C in wasserfreiem Äthanol gemessen.

Eingegangen am 14. März und 16. April 1968 [Z 761]

[*] Prof. Dr. J. Knabe und D. Strauß
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
66 Saarbrücken 15

[1] 5. Mitteilung über Barbitursäurederivate. — 4. Mitteilung: J. Knabe u. W. Geismar, Arch. Pharmaz., im Druck.

[2] J. Knabe u. R. Kräuter, Arch. Pharmaz. 298, 1 (1965).

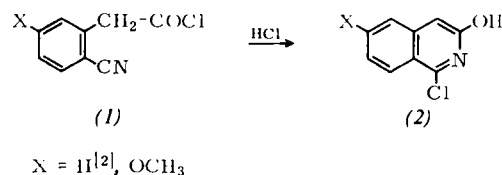
[3] G. Wahlström, Life Sci. 5, 1781 (1966); W. Rummel, U. Brandenburger u. H. Büch, Med. Pharmacol. exp. (Basel) 16, 496 (1967).

[4] E. C. Kleiderer u. H. A. Shonle, J. Amer. chem. Soc. 56, 1772 (1934); W. J. Doran, J. org. Chemistry 25, 1737 (1960).

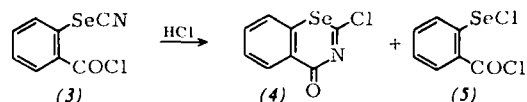
[5] M. Conrad u. A. Zart, Liebigs Ann. Chem. 340, 326 (1905).

[6] Wir danken der Farbenfabriken Bayer A.-G. für den racemischen Ester.

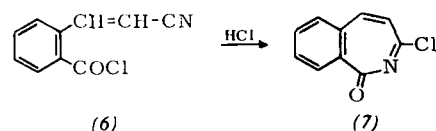
In Fortführung unserer Arbeiten zur cyclisierenden Acylierung von Imidhalogeniden^[1] erhielten wir aus 2-Cyanphenylacetylchloriden (1) und Chlorwasserstoff mit nahezu quantitativer Ausbeute 1-Chlor-3-hydroxyisochinoline (2), die nach UV-spektroskopischen Untersuchungen unabhängig vom Lösungsmittel in der Lactimform vorliegen.



Obwohl Halogenwasserstoff-Addukte von Selenocyanaten äußerst instabil sein sollten, gelang es uns, *o*-Selenocyanatobenzoylchlorid (3)^[3] bei 60°C mit Chlorwasserstoff zum 2-Chlor-1,3-benzoselenazin-4-on (4) zu cyclisieren; in einer Nebenreaktion entstand 2-Chlorformylphenyl-selenylchlorid (5)^[3].



Nach dem gleichen Syntheseprinzip erhielten wir höhergliedrige Ringsysteme bei der Umsetzung von 2-Chlorformyl-*cis*-zimtsäurenitril (6)^[4] mit Chlorwasserstoff zu 3-Chlor-1*H*-2-benzazepin-1-on (7). Wie weit dieses Ringsystem als azologes 2,3-Benztropon zu betrachten ist, werden weitere Untersuchungen ergeben.



1-Chlor-3-hydroxyisochinoline (2): 0,01 mmol 2-Cyanphenyl- oder 2-Cyan-5-methoxyphenyl-acetylchlorid (1) (aus der entsprechenden *o*-Cyanphenyl-essigsäure und PCl₅ in Äther) werden in 30–40 ml Di-*n*-butyläther gelöst, HCl bis zur Sättigung eingeleitet und 4 Std. auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen fällt (2) in reiner Form an, es wird abfiltriert, mit Benzol gewaschen und kann aus Äthanol umkristallisiert werden. X = H: Ausb. 97 %, $F_p = 205^\circ\text{C}$ ^[2], X = OCH₃: Ausb. 92 %, $F_p = 211^\circ\text{C}$.

2-Chlor-1,3-benzoselenazin-4-on (4): 2,2 g (0,009 mol) *o*-Selenocyanatobenzoylchlorid (3) (aus *o*-Selenocyanatobenzoesäure^[5] und PCl₅ in Äther bei 0°C) werden in 60 ml mit HCl gesättigtem Dioxan gelöst und 5 Std. auf 60°C erwärmt. Das Dioxan wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Hexan behandelt (hierbei geht (5) in Lösung) und anschließend bei $80^\circ\text{C}/10^{-2}$ Torr sublimiert. Ausb.: 1,3 g (59 %) (4), $F_p = 125-126^\circ\text{C}$. Die Hexanlösung wird im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand bei $40^\circ\text{C}/10^{-2}$ Torr sublimiert. Ausb.: 0,6 g (26 %) (5), $F_p = 65-66^\circ\text{C}$ ^[3].

3-Chlor-1*H*-2-benzazepin-1-on (7): 5,8 g (0,03 mol) 2-Chlorformyl-*cis*-zimtsäurenitril (6)^[4] (mit 73 % Ausb. aus 2-Nitroso-1-naphthol und PCl₅ in Hexan) werden in 30 ml Dioxan gelöst. Bei 70°C wird 5 Std. lang Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Abdestillieren von Dioxan im Vakuum wird der Rückstand mit Äther behandelt und anschließend bei

80–85 °C/10⁻² Torr sublimiert. Ausb.: 2,6 g (45 %) (7),
Fp » 117 °C.

Eingegangen am 8. April 1968 [Z 762]

[*] Dr. G. Simchen

Institut für Organische Chemie der Universität
7 Stuttgart 1, Azenbergstraße 14/16

[1] G. Simchen, Angew. Chem. 78, 674 (1966); Angew. Chem.
internat. Edit. 5, 663 (1966).

[2] S. Gabriel, Ber. dtsch. chem. Ges. 19, 2354 (1886).

[3] R. Lesser u. A. Schoeller, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2505 (1914).

[4] J. A. Elvidge u. D. E. H. Jones, J. chem. Soc. (London)
C 1967, 2059.

[5] Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie.
Thieme, Stuttgart 1955, Bd. IX, S. 942.

Oxidative Addition von Natrium-malonsäure- dimethylester und -acetylacetonat an Olefine^[1]

Von H. Schäfer und A. Alazrak^[*]

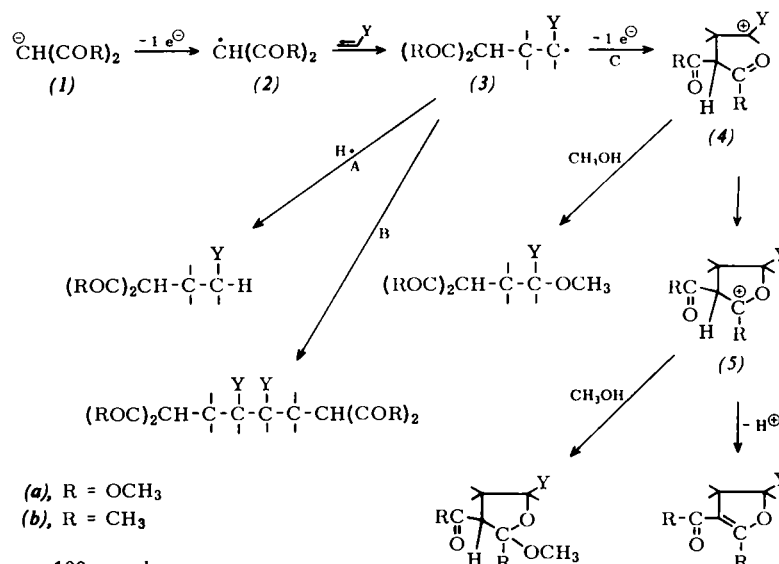
Gegenwärtig prüfen wir an einer Auswahl organischer
Anionen, ob sich diese oxidativ – über Radikale als Zwi-
schenstufe – an nicht aktivierte Olefine anlagern lassen.

Als wir Natrium-malonsäuredimethylester (1a) oder -acetyl-
acetonat (1b) in Gegenwart von Cyclohexen, Vinyläthyl-
äther, Styrol und Butadien anodisch oxidierten, erhielten wir
die in der Tabelle genannten Produkte^[2]. Die Anoden-
spannung war potentiostatisch kontrolliert und lag stets
niedriger als das polarographisch ermittelte Halbwellen-
potential von (1a) ($E_{1/2} \approx +0,89$ V gegen Ag/AgCl) oder

Anion	Olefin	Produkt	Ausb. (%) [a]
(1a)	Cyclohexen	2-Cyclohexenylmalonsäure- dimethylester	12
		Cyclohexylmalonsäure- dimethylester	8
(1a)	Vinyläthyl- äther	3-Äthoxy-3-methoxypropan-1,1- dicarbonsäure-dimethylester	37
(1a)	Styrol	2,2-Dimethoxy-5-phenyltetrahy- drofuran-3-carbonsäure-methyl- ester	43
		3,4-Diphenylhexan-1,1,6,6-tetra- carbonsäure-tetramethylester	15
(1b)	Vinyläthyl- äther	4-Acetyl-2-äthoxy-5-methyl- 2,3-dihydrofuran [b]	36
(1b)	Styrol	4-Acetyl-5-methyl-2-phenyl- 2,3-dihydrofuran	30
		1-Phenylpentan-4-on	6 [c]
		5,6-Diphenyldecan-2,9-dion	10 [c]
(1b)	Butadien	trans,trans-Tetradeca-5,9-dien- 2,13-dion [d]	40 [c]

[a] Bezogen auf Stromverbrauch. — [b] IR: $\nu_{C=C} = 1598$ cm⁻¹. —
[c] Nach Esterspaltung des Rohproduktes. — [d] IR: $\nu_{C-H} = 965$ cm⁻¹.

(136 mmol) und 1,1 g Natrium (48 mmol) in 100 ml Styrol
und 120 ml Methanol wird bei 20 °C, einer Anodenspannung
von +0,65 V (gegen Ag/AgCl) und einer Stromdichte von
0,02 A/cm² elektrolysiert. Nach einem Stromverbrauch von
16200 Cb destilliert man das Solvens im Rotationsver-
dampfer bei 60 °C weitgehend ab, versetzt den Rückstand
mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung, extrahiert mit Äther und



(1b) ($E_{1/2} \approx +0,8$ V). Im allgemeinen wurden ca. 100 mmol
(1a) oder (1b) in einer Zelle ohne Diaphragma und in einem
Olefin/Methanol-Gemisch (1:2 bis 1:1 v/v) als Solvens bei
Stromdichten von 0,01–0,05 A/cm² elektrolysiert.

Die Umsetzungen dürften mit der Bildung des Radikals (2)
an der Anode beginnen, das sich an das Olefin zu einem
neuen Radikal (3) addiert. (3) kann vom Solvens oder von
überschüssigem Malonester oder Acetylaceton ein Wasser-
stoffatom ablösen (Weg A), sich dimerisieren (Weg B) oder
an der Anode zum Kation (4) oxidiert werden, wenn dieses
durch Y = Phenyl oder Äthoxy stabilisiert wird (Weg C).
Dem Kation (4) stehen zwei Reaktionsmöglichkeiten offen:
es greift elektrophil entweder Methanol an oder intramole-
kular den Sauerstoff der Carbonylgruppe unter Bildung eines
Alkoxyethyl-Kations (5), das anschließend solvolysiert
oder deprotoniert wird.

Unter Zugrundelegung dieser Arbeitshypothese versuchen
wir die Produktverteilung durch Variation des Anodenpo-
tentials und der Stromdichte zu beeinflussen.

2,2-Dimethoxy-5-phenyltetrahydrofuran-3-carbonsäure-methyl-
ester: Eine Lösung von 18 g Malonsäuredimethylester

arbeitet wie üblich auf. Die Destillation liefert 9,9 g (43 %)
2,2-Dimethoxy-5-phenyltetrahydrofuran - 3 - carbonsäure-
methylester ($K_p = 114-115$ °C/0,05 Torr). Das Produkt er-
gibt mit Toluolsulfonsäure in 97 % wäßrigem Methanol das
2-Oxo-Derivat (IR: $\nu_{C=O} = 1780, 1740$ cm⁻¹). Aus dem De-
stillationsrückstand erhält man durch Chromatographie an
Kieselgel mit Petroläther ($K_p = 40-60$ °C)/Äther (3:1 v/v)
3,4-Diphenylhexan-1,1,6,6-tetracarbonsäure - tetramethyl-
ester, Fp (des einen Diastereomeren) = 131,5–132,5 °C (aus
Benzol/Petroläther).

Eingegangen am 29. März 1968 [Z 769]

[*] Dr. H. Schäfer und Dipl.-Chem. A. Alazrak
Organisch-Chemisches Institut der Universität
34 Göttingen, Windausweg 2

[1] 1. Mitteilung über die anodische Oxidation organischer
Anionen.

[2] Anodische Dimerisierung von Natrium-malonester: R. Brettle
u. J. G. Parkin, J. chem. Soc. (London) C 1967, 1352 (dort wei-
tere Lit.); Kupplung von Natrium-acetylacetonat: S. P. Mulliken,
J. Amer. chem. Soc. 15, 529 (1893).